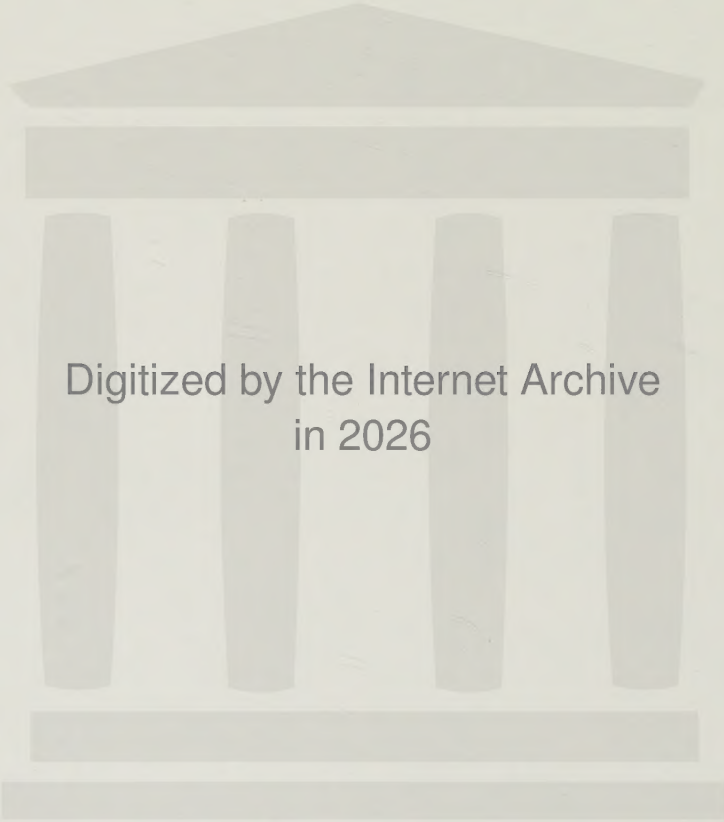


GRANULOZYTEN - ELASTASE
IM EJAKULAT
ALS ENTZÜNDUNGSPARAMETER
BEI ADNEXAFFEKTIONEN DES MANNES

Hans Schiessler

Diss. München
1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554007_0037

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. O. Braun-Falco

GRANULOZYTEN - ELASTASE IM EJAKULAT
ALS ENTZÜNDUNGSPARAMETER BEI
ADNEXAFFEKTIONEN DES MANNES

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Dr. rer. nat. Hans Schiessler

aus

Weilheim

München 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W.-B. Schill
Mitberichterstatter: Prof. Dr.Dr. h.c. O. Braun-Falco
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 13.03.1984

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Meinem dermatologischen Lehrer, Herrn Prof. Dr.Dr.h.c.
O. Braun-Falco und Herrn Prof. Dr. W.-B. Schill danke
ich für die Überlassung des Themas und für das rege
Interesse an dieser Arbeit.

Frau Dr. M. Jochum, die an der Abteilung für Klinische
Chemie und Klinische Biochemie (Direktor: Prof. Dr.H.Fritz)
mein biochemisches Arbeitsgebiet übernommen und fortge-
führt hat, möchte ich für die kollegiale und reibungs-
lose Kooperation danken.

Herrn Dr. A. Friesen, Urologische Abteilung im Städt.
Krankenhaus, München, Thalkirchnerstr. 48, (Direktor:
Prof. Dr. A. Hofstetter) danke ich für die zur Verfügung
gestellten Proben und für viele anregende Diskussionen.

Frau U. Hof und Frau C. Seidl danke ich für die exzellente
technische Assistenz.

Besonders bedanken möchte ich mich noch bei meiner
lieben Frau und meinen Kindern, ohne deren Verständnis
und Unterstützung die Durchführung dieser Arbeit nicht
möglich gewesen wäre.

Inhaltsverzeichnis

GRANULOZYTENELASTASE IM EJAKULAT ALS ENTZÜNDUNGS- PARAMETER BEI ADNEXAFFEKTIONEN DES MANNES

	Seite
A. Adnexaffektionen beim Mann	
A. I. Definitionen und diagnostische Problematik	1
A. II. Humorale und klinisch-chemische Parameter	5
A. III. Proteinasen und Inhibitoren im Seminalplasma	6
A. IV. Adnexitis und Hämospermie	11
B. Material und Methoden	
B. I. Ejakulatproben und urologische Diagnostik	13
B. II. Quantifizierung von Proteinasen und Inhibitoren im Seminalplasma	17
B. III. Quantifizierung der Granulozytenelastase im Seminalplasma	18
C. Ergebnisse und Diskussion	
C. I. Proteinasen und Inhibitoren im Seminalplasma	20
C. II. Urologische Routinediagnostik	28
C. III. Granulozytenelastase im Seminalplasma	35
C. IV. Granulozytenelastase bei Hämospermie	44
D. Zusammenfassung	46

E.	Erklärungen zu den Tabellen u. Abbildungen	49
F.	Literaturverzeichnis	50
G.	Lebenslauf	59

A. ADNEXAFFEKTIONEN BEIM MANN

A. I. DEFINITIONEN UND DIAGNOSTISCHE PROBLEMATIK

Unter einer Adnexaffektion beim Mann versteht man schmerzhaftes Erkrankungen der inneren männlichen Genitalorgane wie Prostata und Bläschendrüsen sowie der Urethra, des Samenleiters und im weiteren Sinne des Nebenhodens. Diese Organe bilden entwicklungsgeschichtlich, anatomisch und funktionell eine Einheit. Es kommt deshalb meist nicht zu einer isolierten Erkrankung eines Organs, wie zum Beispiel der Prostata, sondern zu einer Mitbeteiligung der angrenzenden Organe, was sich auch in den für die Adnexitis noch gebräuchlichen Krankheitsbezeichnungen wie Prostatourethritis oder Prostatovesikulitis ablesen läßt.

Als Erreger einer entzündlichen Adnex-Affektion sind neben verschiedenen Bakterien wie *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, Enterokokken, *Streptococcus haemolyticus*, *Proteus*, Klebsiellen, *Mykobakterium tuberculosis* und Gonokokken auch Trichomonaden, Hefen, Herpes- und Zytomegalie-Viren und insbesondere Mykoplasmen, *Ureaplasma urealyticum* und Chlamydien zu beachten (6,9,19).

Als Infektionsweg steht bei der männlichen Adnexitis die aufsteigende urethrogene Erregeraussaat im Vordergrund. Allerdings kann auch die kanalikuläre Ausbreitung eines Samenweginfektes, die metastatische hämatogene Absiedlung bei Erkrankungen anderer Organe und die Infektion über die Lymphwege bei entzündlichen Erkrankungen im Analbereich zu einer Adnexitis führen.



Bezüglich des Akuitätsgrades werden zwei Verlaufsformen unterschieden.

Die relativ seltene akute Adnexitis ist ein klar definiertes Krankheitsbild. Die klinischen Befunde wie hohes Fieber oder Schüttelfrost, ausgeprägte Miktionsbeschwerden, Schmerzen in der Damm- und Analregion, insbesondere bei Stuhlgang, sind für die Diagnose wegweisend. In der Regel gelingt auch durch Nachweis des Entzündungserregers die ätiologische Zuordnung dieser Erkrankung.

Im Gegensatz zur akuten Verlaufsform stellt die chronische Adnexaffektion meist eine differentialdiagnostische Herausforderung dar. Zum einen können die damit einhergehenden Beschwerden nicht nur durch ein chronisch-entzündliches Geschehen, sondern auch durch vegetative Dysregulation im Urogenitalbereich bzw. durch entzündliche Veränderungen im anorektalen Bereich hervorgerufen werden. Chronische Adnexitis, vegetatives Urogenitalsyndrom und anogenitaler Symptomenkomplex weisen eine ähnliche Symptomatik auf.

Im Vordergrund stehen dabei Pollakisurie, Dysurie, Strangurie, Blasentenesmen, Uretherspasmen, Darmtenesmen, Druckgefühl im After, Dysästhesien in der Anogenital-, Damm- und Kreuzbeinregion, Prostatorrhoe bis hin zur Libido- und Potenzstörung (50,51).

In der Praxis wird die Diagnose chronische Adnexitis oder auch chronische Prostatitis in der Regel aufgrund der subjektiven Beschwerdesymptomatik und der rektalen digitalen Untersuchung gestellt. Der rektale digitale Palpationsbefund ist aber ebenso wie die subjektive Beschwerdesymptomatik für keine dieser drei Erkrankungen charakteristisch und auch bei einem erfahrenen Diagnostiker

mit einer hohen Fehlerquote behaftet. Johannisson und Eliasson (11,22) konnten in einer aufwendigen zytologischen Untersuchung des Prostataexprimates zeigen, daß bei 58 Patienten mit unauffälligem Prostatapalpationsbefund immerhin 13 Patienten schwere entzündliche Veränderungen zeigten, während andererseits nur 70 % der pathologischen Palpationsbefunde mit der zytologischen Untersuchung übereinstimmten. Diese unsicheren subjektiven Kriterien führen dazu, daß die Diagnose "chronische Adnexitis" in der Praxis wahrscheinlich zu häufig und zu schnell gestellt wird, in den meisten Fällen handelt es sich um eine Fehldiagnose. Nach einer klinischen Untersuchung von Schnierstein (50,51) konnte nur bei 30 % aller nachuntersuchten Patienten mit der Erstdiagnose "chronische Prostatitis" diese Diagnose bestätigt werden. In den anderen Fällen handelte es sich zu 30 - 40 % um ein vegetatives Urogenitalsyndrom und bei den restlichen 30 % der Fälle um Beschwerden im Sinne eines anogenitalen Symptomenkomplexes.

Dem Kliniker steht bei der differentialdiagnostischen Abklärung einer chronischen Adnexaffektion meist ein ganzes Arsenal von speziellen Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Dies beinhaltet:

1. den Erregernachweis
2. die zytologische Befundung des Prostataexprimates und des Ejakulates mit der Quantifizierung von Rundzellen, Epithelien und Leukozyten
3. die Quantifizierung humoraler oder laborchemischer Parameter im Prostatasekret und im Ejakulat
4. röntgenologische und endoskopische Verfahren zur Abklärung pathologischer Veränderungen im Bereich

der unteren Harnwege, die eine Adnexitis auslösen oder unterhalten können

5. in Ausnahmefällen die Prostatabiopsie.

Trotzdem ist es oftmals auch für den Kliniker schwierig, die richtige Diagnose zu stellen, da entscheidende Untersuchungsparameter in ihrer Aussagekraft nicht eindeutig sein müssen:

1. Der Nachweis spezieller Entzündungserreger wie Mykoplasmen, Ureaplasma urealyticum, Chlamydien oder auch Viren bleibt nur einzelnen diagnostischen Zentren vorbehalten. Aber auch bei Nutzung dieser Möglichkeiten gelingt der Nachweis des Entzündungserregers in 10 - 20 % der Fälle mit chronischer Adnexitis nicht.
2. Häufig ist vom Patienten ein Prostatasekret nicht zu gewinnen, die Zusammensetzung des Prostataexpressmates ist außerdem von der individuellen Methode des Untersuchers beeinflussbar.
3. Der zytologische Nachweis und die Quantifizierung von Entzündungszellen im Prostataexpressmat oder im Ejakulat kann extrem schwierig sein.

Das härteste Kriterium zur Diagnosesicherung einer chronischen Adnexitis ist die zytologische Untersuchung des durch Aspirationsbiopsie gewonnenen Prostatamaterials. Trotzdem bleibt diese Methode nur diagnostischen Ausnahmefällen vorbehalten, da das Verfahren sehr schmerzhaft ist und zudem die Gefahr unangenehmer Folgereaktionen wie Hämospermie, akute Prostatitis bis hin zum Prostataabszeß in sich birgt. Die Prostatabiopsie ist und bleibt primär ein diagnostisches Verfahren zur Abklärung eventueller Neoplasien im Adnexbereich.

A. II. HUMORALE UND KLINISCH-CHEMISCHE PARAMETER

Bei der Häufigkeit dieser Erkrankungen - schätzungsweise suchen jährlich 0,1 % der männlichen Bevölkerung zwischen 18 und 60 Jahren den Arzt wegen solcher Beschwerden auf - wünscht man sich einen relativ einfach bestimmbaren, verlässlichen und aussagekräftigen Parameter, der eine klare Unterscheidung zwischen entzündlichem und nicht-entzündlichem Geschehen in dieser Lokalisation ermöglicht. Dafür bietet sich außer den zytologischen Kriterien die Messung der Veränderungen von humoralen und klinisch-chemischen Veränderungen im Prostatasekret bzw. im Seminalplasma an.

Kavanagh und Mitarbeiter (23,24) haben saure Phosphatase, Leucin-Aminopeptidase, Citrat, pH-Wert und Zinkkonzentration im Prostatasekret quantifiziert und zwischen Prostatikern und gesunden Männern einen signifikanten Unterschied feststellen können.

Die Konzentration der Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) in Seminalplasma und Prostatasekret - ein Enzym das in diesen Körperflüssigkeiten hauptsächlich aus der Prostata stammt - ist bei Adnexitis wegen der funktionellen Beeinträchtigung dieses Organs vermindert (3).

Wenning und Mitarbeiter (59) konnten im Seminalplasma von Patienten mit Adnexitis eine ganze Reihe von Blutplasmaproteinen wie Albumin, Transferrin, α_1 -Glykoprotein sowie die Immunglobuline A, G und M nachweisen. Als empfindliche Parameter der durch die Entzündung veränderten Permeabilitätsschranke zwischen Blut- und Seminalplasma haben sich Albumin und Immunglobulin G erwiesen. Bei akuter Adnexitis fand sich eine 10-fache Konzentrationserhöhung dieser Proteine im Seminalplasma, bei chronischer Adnexitis eine eben noch signifikante Erhöhung im Vergleich zum Normalkollektiv.

Das "Akut-Phasenprotein" C-reaktives Protein (CRP) wurde von Girgis und Mitarbeitern (15) bei chronischer Prostatitis mit und ohne Fertilitätsstörungen im Seminalplasma und im Serum bestimmt. Dieser bei systemischen Entzündungsvorgängen verlässliche Parameter war nur bei einem Drittel der Patienten im Seminalplasma nachweisbar, bei lediglich 5 % der Patienten war dieser Parameter auch im Blutserum vorhanden.

Von Blenk und Mitarbeitern (4,5,7) wird zur Diagnostik einer Adnexitis die quantitative Bestimmung von Komplementfaktor 3 c und Coeruloplasmin im Seminalplasma durch Radial-Immundiffusion favorisiert. Abhängig von der Konzentration dieser Parameter sind nach Meinung der Autoren Rückschlüsse auf den Entzündungsgrad möglich. Wie die Autoren allerdings selbst einschränken, sind diese Parameter bei Hämospemie und in der Initialphase einer akuten Adnexitis nicht verwertbar. Nach Neumann und Mauss (30) hat die Methode auch bei andrologischen Patienten ihre Grenzen. Bei ca. 25 % ihrer insgesamt 776 Patienten konnten sie im Ejakulat Komplementfaktor 3 c und Coeruloplasmin nachweisen, allerdings ohne Anhalt für das Vorliegen eines Infektes im Adnexitisbereich.

Mit Ausnahme der zuletzt genannten Proteine haben die übrigen Parameter wegen ihrer geringen Aussagekraft bei der Diagnostik der chronischen Adnexitis keine Anerkennung gefunden.

A. III. PROTEINASEN UND INHIBITOREN IM SEMINALPLASMA

Proteinase und Proteinaseinhibitoren sind als humorale Komponenten des Ejakulates von besonderer Bedeutung, da sie am komplexen Geschehen des Befruchtungsvorganges an

der Eizelle selbst, aber auch an der Koagulation und Verflüssigung des Spermas beteiligt sind. Wahrscheinlich spielen sie auch eine entscheidende Rolle bei der Stimulation der Spermatozoenmigration in den weiblichen Genitalsekreten. Nicht zuletzt sind Proteinasen bei entzündlichen Adnexaffektionen des Mannes von Bedeutung, da sie als Entzündungsmediatoren zur Verschlechterung des klinischen Bildes führen können (16,17,44).

Diese Proteinasen sind entweder spermatozoen-spezifische Enzyme, wie z.B. das Akrosin oder Sekretionsprodukte der akzessorischen Geschlechtsdrüsen wie Seminin, BAEE-spaltendes Enzym, Urokinase und Gewebsskallikrein oder werden nach Degranulation der polymorphkernigen Granulozyten wie die Granulozytenelastase im Adnexbereich freigesetzt.

Komplementär zu diesen Proteinasen kommen im männlichen Genitaltrakt Inhibitoren vor, die die proteolytische Aktivität der aggressiven Enzyme kontrollieren und denen daher wichtige Schutzfunktionen zufallen. Es handelt sich um die hochmolekularen Plasmaproteine α_1 -Antitrypsin und α_1 -Antichymotrypsin und um die niedermolekularen, säurestabilen Sekretionsprodukte Leukostatin (HUSI-I) und Akrostatin (HUSI-II) (35-37,39,41,42,44-46).

Aufgrund der unterschiedlichen biologischen Wirksamkeit und der unterschiedlichen Organherkunft sind die einzelnen Komponenten im System der Proteinasen und ihrer Inhibitoren im Ejakulat von besonderem Interesse und möglicherweise bei Adnex-Affektionen als diagnostische Kriterien verwertbar.

BAEE-spaltendes Enzym stammt aus dem Prostatasekret, seine Bedeutung und physiologische Funktion ist unbe-

kannt. Der synthetische Ester Benzoyl-Arginyl-Äthylester (BAEE) wird durch diese Proteinase hydrolysiert; das Enzym ist sehr labil und bereits bei 60 ° C inaktivierbar; eine Ähnlichkeit zu Trypsin oder Akrosin besteht nicht. Bei Viskositätsstörungen konnten deutlich erniedrigte Enzymaktivitäten festgestellt werden, was auf eine mögliche Bedeutung von BAEE-spaltendem Enzym bei der Verflüssigung des Spermaoagels hindeutet (Schill, W.-B., persönliche Mitteilung; 28,42).

Seminin stammt ebenfalls aus Prostatasekret und ist am Prozess der Spermaerinnung und Spermaverflüssigung beteiligt. Seminin übernimmt dabei den Abbau von Spermaerinnungsbruchstücken zu Tri- und Dipeptiden durch Chymotrypsin-spezifische Hydrolyse der Peptidyl-Bindungen an aromatischen Aminosäuren. Außerdem soll es die Penetration der Spermatozoen in den Zervixmucus durch Andauung der Mucusstrukturen begünstigen. Auch Seminin ist wie BAEE-spaltendes Enzym bei Viskosipathien des Seminalplasmas deutlich vermindert (54-56).

Im Seminalplasma findet sich in hoher Konzentration Urokinase, welche ebenso wie Gewebekallikrein aus dem Prostatasekret stammt. Die physiologische Bedeutung beider Enzyme ist unbekannt, möglicherweise ist Gewebekallikrein bei der Stimulation und Aufrechterhaltung der Spermatozoenmotilität durch die Freisetzung von pharmakologisch hochaktiven Kininen aus Kininogen im Seminalplasma beteiligt (33,34,48).

Die hochmolekularen Plasmaproteine α_1 -Antitrypsin und α_1 -Antichymotrypsin werden durch Transsudation in das Seminalplasma transportiert und stellen deshalb auch einen Indikator der Blut-Seminalplasma-Schranke dar (45).

Beide Inhibitoren sind im Blutplasma aber auch in allen anderen Körperflüssigkeiten und auch in Gewebsextrakten nachweisbar. Aufgrund ihrer breitgefächerten Hemmspezifität sind sie befähigt, in unterschiedlichsten proteolytischen Systemen wie Gerinnungskaskade, Kallikrein-Kinin-System, Verdauungsenzyme etc. regulativ zu wirken. Leukostatin und Akrostatin im Seminalplasma sind niedermolekulare, säurestabile Proteinaseinhibitoren, die biochemisch bereits gut charakterisiert sind (35 - 37). Akrostatin bildet mit dem Penetrationsenzym Akrosin einen sehr stabilen Enzym-Inhibitor-Komplex ($K_I = 2,7 \times 10^{-10} M$) (36).

Die Funktion von Akrostatin liegt vermutlich in der sofortigen Inaktivierung des proteolytischen Potentials von Akrosin, wenn dieses Enzym am falschen Ort und zum falschen Zeitpunkt, z.B. aus degenerativ-veränderten Spermatozoen im männlichen Genitaltrakt freigesetzt wird. Leukostatin ist der natürliche Antagonist der neutralen granulozytären Proteinasen Elastase und Kathepsin G und kann auch in anderen Körpersekreten nachgewiesen werden (32,39,41). Wir nehmen daher an, daß dieser niedermolekulare Sekretinhibitor zusammen mit den Serum-inhibitoren a_1 -Antitrypsin und a_1 -Antichymotrypsin ein zusätzlicher, wirkungsvoller Schutzmechanismus für die Schleimhäute gegen das proteolytische Potential der Leukozytenproteasen darstellt (36,39,41).

Die Synthese von Leukostatin und Akrostatin ist androgen-abhängig, der Sekretionsort für beide Inhibitoren ist die Bläschendrüse. Während allerdings Leukostatin ausschließlich in den Bläschendrüsen gebildet wird, erfolgt die Sekretion von Akrostatin zusätzlich auch im Nebenhodenschwanz und im Ductus deferens (37,46).

Granulozyten sind unbestritten spezifische Zellen für eine Entzündung und werden auch als "Aufräumzellen" der Entzündung bezeichnet. Ihre Granula enthalten

Enzyme unterschiedlichster Spezifität und Wirkungsweise. Wegen des hohen Gehaltes in den Granula kommt dabei den Proteinasen das Hauptaugenmerk zu (17). Die primäre Aufgabe der granulozytären Proteinasen ist die intrazelluläre Lyse von denaturierten oder körperfremden Proteinen. Sie können aber auch nach Degranulation der untergegangenen Granulozyten zusammen mit anderen leukozytären Entzündungsmediatoren extrazellulär wirksam werden, zur Gewebsschädigung führen und Entzündungsreaktionen aktivieren. Wegen des hohen Gehaltes in den Granula als auch wegen der breiten Wirksamkeit auf unterschiedlichste Substrate kommt dabei der Elastase das Hauptaugenmerk zu. So wissen wir, daß übermäßig freigesetzte Elastase bei Septikämie bzw. septischem Schock und auch bei myelotischer Leukämie zur unspezifischen Proteolyse von Gerinnungsfaktoren führt (21,40).

Die mit diesen Krankheitsbildern einhergehenden, lebensbedrohlichen Koagulopathien werden vermutlich zusammen mit anderen Störungen im Gerinnungssystem durch diese unspezifische Proteolyse der Gerinnungsfaktoren verursacht. Immunglobuline können durch granulozytäre Proteinasen unspezifisch hydrolysiert werden und verlieren dabei ihre biologische Aktivität (52). Die Hydrolyse von Komplementfaktoren durch Elastase führt andererseits zur Bildung der chemotaktisch aktiven Anaphylatoxine C3a und C5a (57). Auch Bindegewebsstrukturen, wie das in der Haut bzw. in der Schleimhaut vorhandene Typ III-Kollagen und das in der Basalmembran enthaltene Typ IV-Kollagen, sollen durch Elastase depolymerisiert werden (29,53). Diese Granulozytenelastase - ca. 60 % des Proteinanteils der Granula weisen elastolytische Aktivität auf - ist biochemisch gut charakterisiert. Es handelt sich um eine Serinproteinase mit Glykoproteinstruktur, welche spezifisch zur Hydrolyse des Bindegewebsproteins Elastin befähigt ist. In bio-

logischen Systemen erfolgt die Inaktivierung der freigesetzten Granulozytenelastase primär durch Komplexierung mit α_1 -Antitrypsin; andere Plasmaproteine wie α_1 -Antichymotrypsin und α_2 -Makroglobulin sind ebenfalls dazu befähigt (17,35,36,38).

In menschlichen Sekreten wie Seminalplasma, Cervix- und Bronchialschleim und auch in Tränenflüssigkeit ist zusätzlich das niedermolekulare, säurestabile Leukostatin vorhanden (32,35,39,41,47).

Granulozytäre Elastase ist also ein entscheidender Entzündungsmediator, der sich wegen der verfügbaren Menge in den entsprechenden Körperflüssigkeiten und wegen seiner Stabilität im Entzündungsmilieu ganz besonders als biochemisch meßbarer Entzündungsparameter eignet.

A. IV. ADNEXITIS UND HÄOSPERMIE

Blutbeimengungen zum Ejakulat sind für den Patienten ein dramatisches Alarmsymptom und veranlassen den Arzt zu einer umfassenden Diagnostik (1,18,25). Verschiedenste Ursachen der Häospermie sind in Tabelle I aufgelistet.

Die häufigste faßbare Ursache einer Häospermie ist die chronische Adnexitis. Hofstetter und Stähler (18) konnten bei etwa 15 % ihrer Patienten mit Häospermie gleichzeitig eine Entzündung im Adnexbereich nachweisen. Bandhauer und Toggenburg (1) konnten diesen Zusammenhang zwar nur bei 3,3 % ihrer Patienten beobachten, Übereinstimmung besteht allerdings allgemein darin, daß bei Häospermie ein entzündliches Geschehen im Adnexbereich auszuschließen ist.

Wenn der Erregernachweis nicht möglich ist, so ist bei Häospermie der sichere Ausschluß einer gleichzeitig bestehenden Adnexitis mit keiner der momentan zur Ver-

fügung stehenden Methoden möglich. Sowohl der zytologische Befund des Prostataexpressates wie auch die Quantifizierung von Blutplasmafaktoren im Seminalplasma sind aufgrund der aufgehobenen Blut-Seminalplasma-Schranke als Entzündungsparameter ohne Aussagekraft. Zur differentialdiagnostischen Abklärung der Ursache einer Hämospemie ist deshalb die Bestimmung eines spezifischen Entzündungsmediators wünschenswert.

Tabelle I - Ursachen der Hämospemie

Lokale Ursachen:

- Chronische Adnexitis oder Urethritis
- Maligne Tumoren und/oder Metastasen im Bereich der Adnexe oder samenableitenden Wege
- Traumen (vor allem Prostatabiopsie!)
- Mißbildungen der Samenblasen
- Kongestionsprostatitis, Prostataadenom
- Kongremente
- Zirkulationsstörungen (Varikozele etc.)
- Arzneimittelexanthem

Allgemeine Ursachen:

- Gerinnungsstörungen - Thrombozytopathien
- Vaskulopathien
- fixierter Hypertonus

B. MATERIAL UND METHODEN

B. I. EJAKULATPROBEN UND UROLOGISCHE DIAGNOSTIK

Die von uns untersuchten Ejakulate stammen von Patienten aus der Prostatitis-Sprechstunde der Urologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Thalkirchner Straße in München. Sämtliche Patienten wurden dort einer standardisierten Diagnostik wie 3-Gläser-Probe, Analyse des Harnröhrenabstriches, des Prostataexprimates und des Urins unterzogen. Zur Diagnose einer chronischen Adnexitis dienten signifikante Keimzahlen gram-negativer Bakterien, Enterokokken, Mykoplasmen, Ureaplasma urealyticum und Chlamydien; weiterhin pH-Wert und Quantifizierung der Leukozyten und der Rundzellen im Prostatasekret sowie der Nachweis von Komplementfaktor 3c und Coeruloplasmin im Seminalplasma mittels der Radialdiffusionsmethode. Zur Abklärung der subvesikalen Verhältnisse erfolgte eine Zysturethrographie und falls erforderlich die Urethrozystoskopie. In seltenen Fällen wurde der zytologische Befund einer Prostatafeinnadelbiopsie zur Diagnosesicherung herangezogen. Das standardisierte Untersuchungsschema bei Verdacht auf chronisch-entzündliche Adnexaffektionen ist in Tabelle II wiedergegeben.

Siehe auch Friesen und Mitarbeiter (13).

Tabelle II - Standardisierte Untersuchung zum
Ausschluß einer männlichen Adnexitis

1. Kurze Anamnese
(Go, Adnexitiden, Tbc, Op im Bereich des Urogenitaltraktes, Strikturen, Partnerinfektion)
2. Status des äußeren Genitale
3. Reinigung der Glans penis mit steriler NaCl-Lösung nach Zurückstreifen des Präputiums
4. Harnröhrenabstrich
(Spezialnährböden) Nativpräparat
5. 3-Gläser-Probe
(Sediment) Mittelstrahlurin
6. Palpation und standardisierte Massage der Prostata
7. Erster Exprimattropfen
Nativpräparat, Trichomonaden-Frisch-Präparat, Methylenblau- und/oder Grampräparat
8. Weiteres Exprimat
Entnahme mittels kalibrierter Platinöse auf Frischblutagar, Candida-Nährboden, Mykoplasmenplatten, Chlamydienträgermedium, evtl. Kochblutagar
9. Wenn kein Exprimat austritt, dann nochmals Entnahme eines tiefen Urethralabstriches
10. Exprimaturin
Erste Urinportion nach Prostatamassage
11. Entnahme von Blut zur Chlamydien-AK-Titerbestimmung
12. Ejakulatimmunelektrophorese (C3c, Coeruloplasmin)

Die in Tabelle III aufgelisteten differentialdiagnostischen Hinweise haben sich zur Abgrenzung der chronischen Adnexitis vom vegetativen Urogenitalsyndrom und vom anogenitalen Symptomenkomplex als brauchbar erwiesen.

Tabelle III

- Differentialdiagnostische Hinweise zur Abgrenzung der chronischen Adnexitis, des vegetativen Urogenitalsyndroms und des anogenitalen Symptomenkomplexes

	chronische Adnexitis	vegetatives Urogenital-syndrom	anogenitaler Symptomenkomplex
Anamnese und Symptomatik	durchgemachte akute Prostatitis	andere psychosomatische Erkrankungen, Störungen der Sexualsphäre	durchgemachte Hämorrhoidalerkrankungen u. -operationen
Klinische Untersuchung	chron. entzündliche Veränderungen der Nebenhoden, selten typ. rektaler Tastbefund	(kongestionierte Prostata)	Proktorrektoskopie
Laboruntersuchungen	mehr als 20-30 Leukozyten im Prostataexprimat, signifikanter Keimnachweis im Exprimat und/oder Exprimaturin, Ejakulat-elektrophorese (Prostatazytologie)	negative Befunde	negative Befunde

Insgesamt wurden 99 Ejakulate von Patienten mit Adnex-Affektionen untersucht, wobei 36 Patienten das Krankheitsbild eines vegetativen Urogenitalsyndroms bzw. eines anogenitalen Symptomenkomplexes aufwiesen, 48 Patienten an chronischer Adnexitis litten, bei 7 Patienten eine Häospermie bestand und jeweils 4 Patienten an einer akuten Adnexitis bzw. an einer Urethritis anterior erkrankt waren. Bei chronischer Adnexitis wurde zur Abstufung des entzündlichen Geschehens eine weitere Unterteilung des Patientengutes nach der Konzentration des Komplementfaktors C3c im Seminalplasma getroffen, und zwar C3c mit weniger als 1,2 mg% mit insgesamt 22 Patienten und C3c mit mehr als 1,2 mg% mit insgesamt 26 Patienten (siehe Tabelle IV).

13 Ejakulate von gesunden Probanden dienten als Normalkollektiv. Die statistische Auswertung erfolgte nach dem unabhängigen Student-T-Test.

Tabelle IV - Patienten mit unterschiedlichen Adnexaffektionen

G.P.	: Gesunde Probanden	n = 13
VUG + AGS	: Vegetatives Urogenital-syndrom und anogenitaler Symptomenkomplex	n = 36
C.A.	: Chronische Adnexitis	
	C3c < 1,2 mg %	n = 22
	C3c > 1,2 mg %	n = 26
A.A.	: Akute Adnexitis	n = 4
	Häospermie	n = 7
	Urethritis anterior	n = 4

B. II. QUANTIFIZIERUNG VON PROTEINASEN UND INHIBITOREN IM SEMINALPLASMA

Die Konzentration bzw. die enzymatische Aktivität der Proteinase und Inhibitoren im Ejakulat wurde bei Adnexaffektionen und Fertilitätsstörungen an unterschiedlichen Fallzahlen ermittelt (siehe Tabelle V und VI).

Die Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Seminin, BAEE-spaltendem Enzym und von Urokinase im Seminalplasma erfolgte mit spezifischen, synthetischen Substraten wie Azetyl-Tyrosyl-äthyl-ester, Benzoyl-Tyrosyl-äthylester, Kabisubstrat S-2444, im photometrischen Testsystem nach bekannten Methoden (14,43).

Menschliches Gewebekallikrein wurde mit Hilfe eines Radioimmunoassays nach Fink und Mitarbeitern quantitativ ermittelt (12). Die Konzentration von Alpha₁-Antitrypsin und Alpha₁-Antichymotrypsin wurden durch die Radialimmundiffusionsmethode unter Verwendung der von der Firma Behringwerke, Marburg, angebotenen LC-Partigenplatten ermittelt. Die Quantifizierung von Akrostatin und Leukostatin erfolgte mittels Mancini-Technik unter Verwendung monospezifischer Antikörper gegen diese niedermolekularen Inhibitoren (37,46).

B. III. QUANTIFIZIERUNG DER GRANULOZYTEN- ELASTASE IM SEMINALPLASMA

Der Gehalt der Granulozytenelastase im Seminalplasma wurde durch den Enzymimmunoassay nach Neumann und Mitarbeiter (31) bestimmt. Das Testprinzip ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

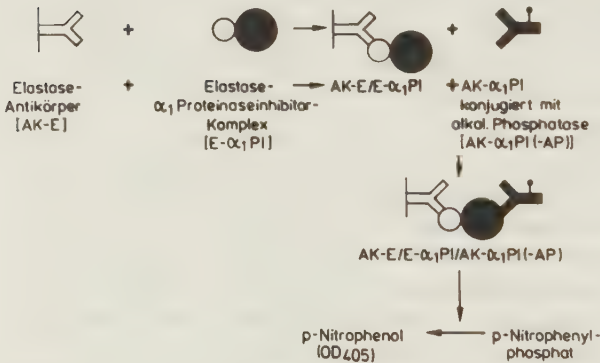


Abb. 1 - Testprinzip zur Quantifizierung der Granulozytenelastase mittels Enzymimmunoassay

Ein festphasengebundener Antikörper gegen menschliche Granulozytenelastase reagiert mit dem Elastase- α_1 -Antitrypsin-Komplex in der Probe (α_1 -Antitrypsin = α_1 -Proteinaseinhibitor). Nach Auswaschen des nicht gebundenen Probenmaterial wird mit α_1 -Antitrypsin-Antikörpern inkubiert, die mit alkalischer Phospha-

tase markiert sind. Schließlich wird im Photometer bei 405 nm das von der alkalischen Phosphatase umgesetzte Substrat (para-Nitrophenylphosphat) bestimmt. Die entstandene Produktmenge ist proportional dem Gehalt der komplexierten Elastase in der eingesetzten Probe.

Zur Durchführung des Tests wird das zentrifugierte Seminalplasma mit K/Na-Phosphat-Puffer (10 mM, pH 7,5) verdünnt, gleiche Mengen EDTA-Puffer (pH 7,5) zugesetzt. In Depots von Mikrotiterplatten, die mit Elastase-Antikörpern vom Schaf beschichtet sind, werden 200 µl der Probenverdünnung 2 h bei Zimmertemperatur inkubiert, danach ausgewaschen und erneut 16 h bei 25 °C mit 200 µl α_1 -Antitrypsin-Antikörper vom Kaninchen inkubiert. Nach weiterem Auswaschen der Platten erfolgt eine Inkubation (30 Min. bei 25 °C) mit 200 µl 10 mM Para-Nitrophenylphosphat in 1 M Diäthanolamin/HCl-Puffer pH 9,8 mit 0,5 mM MgCl_2 . Die Enzymreaktion wird mit 50 µl 2 N NaOH gestoppt und anschließend die Extinktion im Photometer bei 405 nm gemessen.

C. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

C. I. PROTEINASEN UND INHIBITOREN IM SEMINALPLASMA

Die biologische Aktivität der Prostataenzyme BAEE-spaltendes Enzym und Seminin war im Ejakulat bei Patienten mit vegetativem Urogenitalsyndrom und anogenitalem Symptomenkomplex wie auch bei chronischer Adnexitis im Vergleich zum Normalkollektiv signifikant erniedrigt. (Siehe Abbildung 2 und Tabelle V). Wahrscheinlich ist dieser Befund durch die vor der Ejakulation erfolgten Prostataexprolution zu erklären. Andererseits ist aber auch eine signifikante Konzentrationsverminderung dieser Enzyme bei Viskosopathien feststellbar (siehe Tabelle V). Viskosopathien werden häufig bei Samenwegsinfekten beobachtet. Ein ursächlicher Zusammenhang der Konzentrationsverminderung von Seminin und BAEE-spaltendem Enzym bei chronischer Adnexitis ist daher denkbar. Allerdings ist das zur Zeit zur Verfügung stehende Testprinzip und die Zuverlässigkeit dieses Parameters in Einzelfällen unserer Meinung nach nicht für einen Routineeinsatz ausreichend geeignet.

Tabelle V - Proteinasen im Ejakulat bei Adnex-Affektionen und Fertilitätsstörungen ($\bar{X} \pm \text{SEM}$)

	Urokinase mU/ml	Gewebskallikrein (ng/ml)	BAEE-spalt. Enzym (mU/ml)	Seminin mU/ml)
Normozoospermie	35,3 $\pm$ 7,2 (n=20)	43,1 $\pm$ 7,3 (n=20)	41,2 $\pm$ 5,2 (n=28)	80,2 $\pm$ 7,9 (n=28)
VUG + AGS	26,2 $\pm$ 13,9 (n=14)	32,8 $\pm$ 6,3 (n=14)	29,0 $\pm$ 2,3 (n=14)	47,1 $\pm$ 4,4 (n=14)
Chronische Adnexitis	31,9 $\pm$ 8,7 (n=25)	36,6 $\pm$ 4,8 (n=25)	29,8 $\pm$ 3,5 (n=25)	60,4 $\pm$ 4,9 (n=25)
Akute Adnexitis	135 (n=2)	312 (n=2)	114 (n=2)	89 (n=2)
Asthenozoospermie	39,9 $\pm$ 9,6 (n=11)	64,6 $\pm$ 10,8 (n=49)	30,8 $\pm$ 4,1 (n=20)	95,9 $\pm$ 9,0 (n=15)
Oligozoospermie	34,9 $\pm$ 5,9 (n=30)	72,3 $\pm$ 8,7 (n=63)	34,9 $\pm$ 5,4 (n=27)	80,1 $\pm$ 9,1 (n=18)
Viskositopathie	n.b.	n.b.	23,7 $\pm$ 3,9 (n=21)	61,9 $\pm$ 6,3 (n=21)

Tabelle VI - Proteinaseninhibitoren im Ejakulat bei Adnexafektionen und Fertilitätsstörungen ($\bar{X} \pm \text{SEM}$)

	a ₁ -Antitrypsin (mg%)	a ₁ -Antichymotrypsin (mg%)	Leukostatin ng/ml	Acrostatin ng/ml
Normozoospermie	10,2 $\pm$ 0,5 (n=40)	4,5 $\pm$ 0,5 (n=40)	222,1 $\pm$ 18,9 (n=51)	94,6 $\pm$ 6,6 (n=5)
VUG + AGS	8,5 $\pm$ 0,8 (n=14)	3,1 $\pm$ 0,5 (n=14)	169,4 $\pm$ 61,5 (n=14)	n.b.
Chronische Adnexitis	8,8 $\pm$ 1,0 (n=25)	5,6 $\pm$ 0,7 (n=25)	158,2 $\pm$ 16,6 (n=28)	75,9 $\pm$ 5,5 (n=28)
Akute Adnexitis	49,2 (n=2)	19,7 (n=2)	n.b.	n.b.
Azoospermie	7,9 $\pm$ 0,7 (n=27)	2,8 $\pm$ 0,3 (n=28)	185,1 $\pm$ 34,3 (n=22)	45,8 $\pm$ 6,9 (n=22)
Oligozoospermie	10,3 $\pm$ 0,6 (n=45)	2,6 $\pm$ 0,3 (n=45)	170,6 $\pm$ 15,9 (n=42)	82,6 $\pm$ 5,5 (n=42)

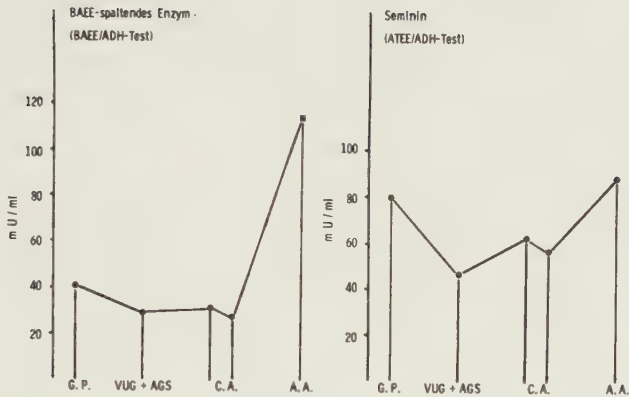


Abb. 2 - Aktivität von BAEE-spaltendem Enzym und Seminin im Ejakulat bei Adnexaffektionen des Mannes.

Bei akuter Adnexitis ist eine deutliche Konzentrationszunahme der Enzyme nachweisbar und stimmt mit der allgemein bei akuten Entzündungsvorgängen beobachteten Funktionserhöhung und Synthesesteigerung der Organe überein.

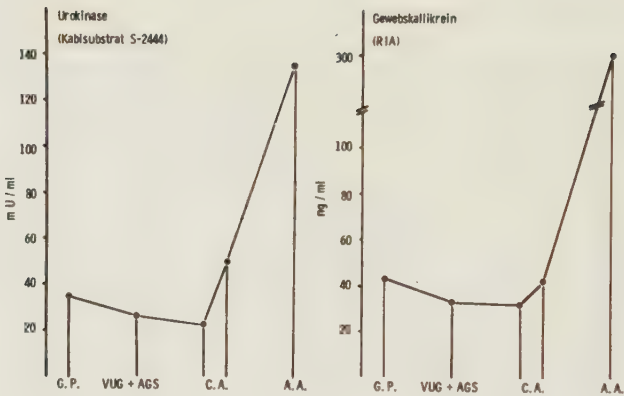


Abb. 3 - Aktivität von Urokinase und Konzentration von Gewebskallikrein im Ejakulat bei Adnexaffektionen des Mannes.

Die ebenfalls im Prostatasekret nachweisbaren Proteinasen Urokinase und Gewebskallikrein zeigen - verglichen mit gesunden Probanden bei chronischer Adnexitis und VUG bzw. AGS tendenzweise eine Verminderung der Enzymkonzentration bzw. Enzymaktivität. Diese Verminderung ist statistisch allerdings nicht signifikant. Bei akuter Adnexitis findet sich wiederum die erwartete Konzentrations- bzw. Aktivitätszunahme (siehe Abbildung 3 und Tabelle V).

Die Konzentration bzw. die Aktivität aller dieser Enzyme zeigt bei Oligozoo- und bei Asthenozoospermie im Vergleich zur Normozoospermie keine auffälligen Änderungen (49).

Die beiden hochmolekularen Plasmainhibitoren α_1 -Antitrypsin und α_1 -Antichymotrypsin, die durch Transsudation aus dem Blut in das Seminalplasma gelangen, zeigen bei VUG und AGS und auch bei chronischer Adnexitis im Vergleich zum Normalsperma keine signifikante Veränderung (siehe Abbildung 4 und Tabelle VI).

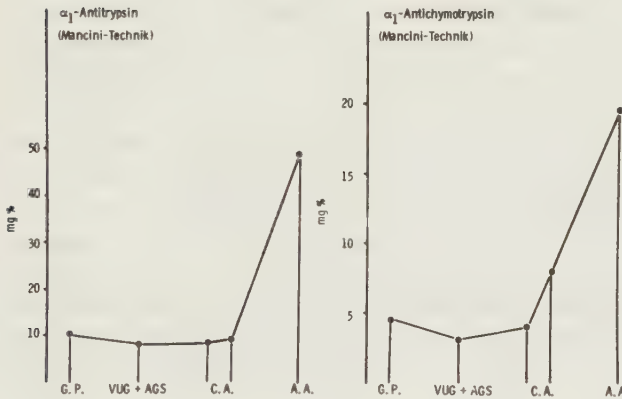


Abb. 4 - Konzentration von α_1 -Antitrypsin und α_1 -Antichymotrypsin im Ejakulat bei Adnexeffektionen des Mannes.

Bei akuter Adnexitis ist eine drastische Zunahme der Konzentration beider Inhibitoren im Seminalplasma nachweisbar. Dieser Befund ist für den akuten Entzündungsvorgang typisch und durch eine er-

niedrigte Blut-Seminalplasma-Schranke leicht erklärbar. Patienten mit Oligo- bzw. Asthenozoospermie wiesen einen deutlich erniedrigten Seminalplasma-spiegel von α_1 -Antichymotrypsin auf, ohne daß hier eine Befundinterpretation gegenwärtig möglich ist (siehe Tabelle VI).

Leukostatin, der ausschließlich in den Bläschendrüsen synthetisierte natürliche Antagonist der neutralen Leukozytenproteinasen, zeigt bei den untersuchten Ejakulaten keine signifikante Veränderung (siehe Abbildung 5).

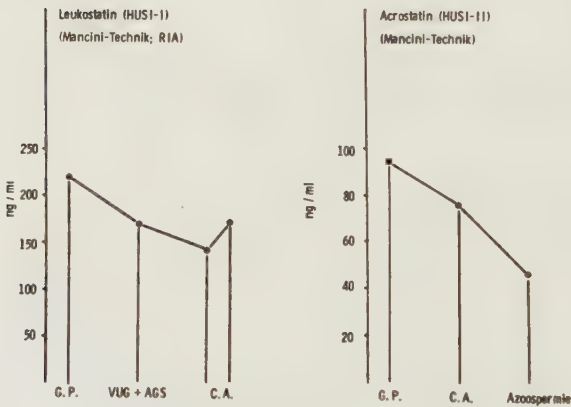


Abb. 5 - Konzentration von Leukostatin und Akrostatin im Ejakulat bei Adnexaffektionen des Mannes

Das gleiche gilt für Akrostatin, ein Inhibitor, der in den Bläschendrüsen und im Nebenhodenschwanz gebildet wird. Akrostatin ist ein hochwirksamer Hemmstoff gegen Akrosin, dem Penetrationsenzym im Akrosom der Spermatozoen. Lediglich bei Verschlußazoospermie kann eine deutliche Verminderung der InhibitorKonzentration nachgewiesen werden (46) wodurch auch die Herkunft eines Teiles von Akrostatin aus dem Nebenhodensekret bestätigt ist (siehe auch Tabelle VI).

Insgesamt kann festgestellt werden, daß diese Proteinase und Proteinaseinhibitoren zur differentialdiagnostischen Zuordnung chronischer Adnexaffektionen nicht als verlässliche Parameter zu werten sind. Auch bei Fertilitätsstörungen sind diese Proteinase und Inhibitoren mit Ausnahme von Akrostatin nicht von diagnostischer Bedeutung. Die Quantifizierung von Akrostatin im Seminalplasma könnte als zusätzlicher biochemischer Parameter zur Abklärung einer Verschlußazoospermie oder auch bei schweren Funktionsstörungen im Nebenhodenbereich herangezogen werden.

C. II. UROLOGISCHE ROUTINEDIAGNOSTIK

Im Mittel ist im Prostatasekret mit zunehmender Entzündung eine deutliche Verschiebung ins alkalische Milieu feststellbar. Bei akuter Adnexitis lag bei allen vier Patienten der pH-Wert über 8. Ebenso zeigt die Anzahl der Leukozyten pro Gesichtsfeld im Prostatasekret eine vergleichbare Zunahme mit steigender Entzündungsreaktion (Abb. 6).

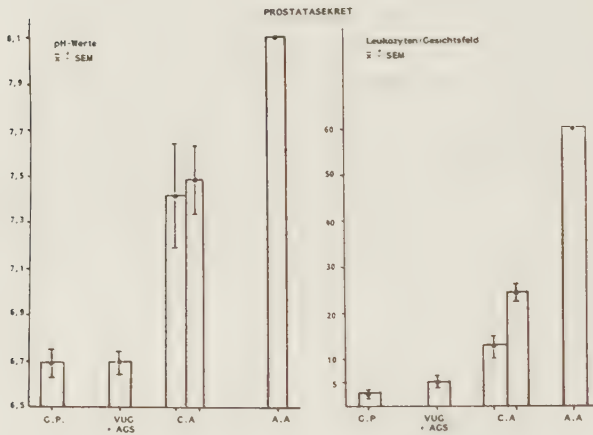


Abb. 6 - pH-Werte und Leukozyten pro Gesichtsfeld im Prostatasekret bei Adnexaffektionen des Mannes.

Abgesehen von methodischen Schwierigkeiten, insbesondere bei der Bestimmung der Leukozytenzahl, sind pH-Wert bzw. Leukozyten im Prostatasekret zwar richtungsweisende Entzündungsparameter, eine klare Abtrennung der entzündlichen von den nichtentzündlichen Adnexaffektionen ist im Einzelfall sicher nicht möglich. Bei unseren Patienten mit chronischer Adnexitis wurden z.B. pH-Meßwerte zwischen 6,7 und 8,3 ermittelt (siehe Tabelle VII c). Zudem ist der pH-Wert des Prostataexprimates bei Gesunden vom Alter des Mannes abhängig und kann zwischen 6,5 und 7,7 variieren (2).

Die Leukozytenquantifizierung im Prostatasekret in der Fuchs-Rosenthal'schen Zählkammer wird von Ludvik (26,27) als recht verlässlicher Entzündungsparameter favorisiert. Allerdings ist dieses Verfahren sehr aufwendig und sollte nur nach Anfärbung der Leukozyten erfolgen. Zudem ist eine Differenzierung der Leukozyten von den Rundzellen, den Vorstufen aus der Spermatogenesereihe des Samenepithels, die mit Entzündung nichts zu tun haben, extrem schwierig.

Johannisson und Eliasson (11,22) empfehlen deshalb die zytologische Beurteilung eines nach Papanicolaou gefärbten Prostataexprimatausstriches. Wie die Autoren allerdings selbst einschränken, ist die Beurteilung dieses Ausstriches schwierig und setzt eine große zytologische Erfahrung voraus.

Von anderen Autoren wird die Wertigkeit der Leukozytenbestimmung allerdings angezweifelt. So wurde von Bourne und Frisette (8) die schlechte Übereinstimmung hoher Leukozytenzahlen mit kulturellen Befunden, von Jameson (20) die Abhängigkeit der erhobenen Befunde von sexueller Aktivität sowie von

Schnierstein (50) die starke Streuung der Leukozytenausscheidung bei Untersuchungen an verschiedenen Tagen beim gleichen Patienten kritisiert. Dies alles sind Argumente, diesen Parameter nicht überzubewerten (58).

Einigkeit herrscht lediglich darüber, daß bei Abwesenheit von polymorphkernigen Granulozyten im Prostatasekret ein Infekt unwahrscheinlich ist.

Aus dem Spektrum der humoralen Komponenten des Prostataexprimates bzw. des Seminalplasmas wie Immunglobuline, Akut-Phasenproteine oder Prostataenzyme haben sich lediglich Komplementfaktor 3c und Coeruloplasmin als relativ brauchbare und verlässliche Entzündungsparameter bewährt.

In den von uns untersuchten Ejakulaten ist mit zunehmendem Entzündungsgrad eine eindeutige Konzentrationszunahme dieser Plasmaproteine feststellbar (siehe Tabellen VII).

Coeruloplasmin ist im Seminalplasma nur bei eindeutiger Entzündung nachweisbar, zur Feindiagnostik nichtentzündlicher bzw. entzündlicher Adnexaffektionen ist es nicht geeignet. Komplementfaktor 3c ist dazu wesentlich brauchbarer (Abb. 7).

Abgesehen von der relativ groben Methodik der Radialdiffusion hat die Bestimmung dieser Plasmaproteine im Ejakulat auch ihre diagnostischen Grenzen. Die Konzentrationszunahme dieser beiden Blutplasmaproteine ist ein direkter Maßstab für die entzündungsbedingte Permeabilitätsveränderung der Blut-Seminalplasma-Schranke. Bei Hämospermie und in der Initialphase der akuten Adnexitis ist dieser Test nicht verwertbar.

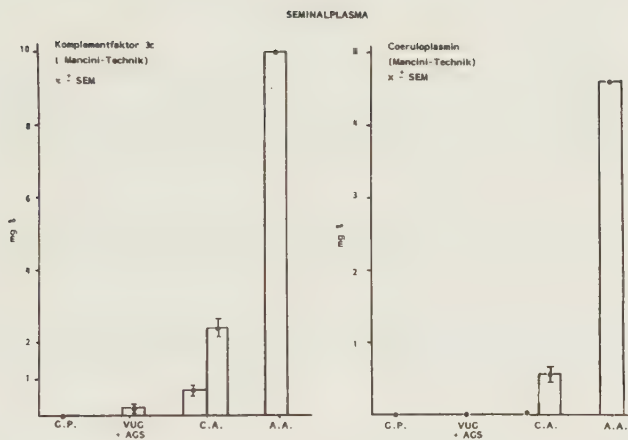


Abb. 7 - Konzentration von Komplementfaktor 3c und von Coeruloplasmin im Ejakulat bei Adnexaffektionen des Mannes.

Tabelle VII a - Biochemische Parameter bei "Gesunden Probanden" (n=13)

Patient	Leuko (1)	pH (1)	C3c (2)	Coer. (2)	G.E. (2)
1 Ple	0 - 5	6,4	0	0	80
2 Let	0 - 5	6,4	0	0	125
3 Ett	0 - 5	7,6	0	0	135
4 Ple	1 - 3	6,8	0	0	80
5 Uri	0 - 5	7,2	0	0	60
6 Ste	0 - 5	7,4	0	0	470
7 Dit	1 - 3	6,9	0	0	44
8 Eul	0 - 5	7,2	0	0	305
9 Dat	0 - 3	6,4	0	0	26
10 Brü	1 - 3	6,6	0	0	47
11 Tri	2 - 4	6,8	0	0	60
12 Lor	3 - 5	7,0	0	0	410
13 Pet	1 - 3	6,7	0	0	160

$\bar{x} \pm \text{SEM}$

$2,5 \pm 0,24$

$6,69 \pm 0,06$ 0

0

157 ± 40

Tabelle VII b - Biochemische Parameter bei "vegetativem Urogenitalsyndrom" oder "anogenitalem Symptomenkomplex" (n= 36)

Patient	Leuko (1)	pH (1)	C3c (2)	Coer. (2)	G.E. (2)	Diagnose
1. Kie	1 - 3	6,4	0,4	0	325	AGS
2 Geb	3 - 8	7,1	0,5	0	470	VUG
3 Rit	5 - 8	6,5	0	0	700	AGS
4 Neu	1 - 3	6,7	0	0	170	VUG
5 Kis	10	6,9	0,35	0	325	AGS
6 Arg	15-20	6,9	0,3	0	1060	VUG
7 Mat	5 - 8	6,6	0	0	120	VUG
8 Eli	6 - 8	6,9	0	0	700	VUG
9 Rie	1 - 3	6,7	0,75	0	140	VUG
10 Cal	5 - 7	6,5	0	0	210	VUG
11 Cal	0	7,0	0	0	250	VUG
12 Jug	1 - 3	6,4	0	0	135	VUG
13 Jug	1 - 3	6,4	0	0	165	VUG
14 Vil	1 - 3	6,8	0	0	110	AGS
15 Bür	3 - 5	6,4	0	0	455	VUG
16 Gri	4 - 8	6,4	0	0	155	VUG
17 Gri	4 - 8	6,4	0	0	110	VUG
18 Wac	2 - 5	6,9	0	0	105	VUG
19 Fre	5 - 8	6,8	0	0	170	VUG
20 Ban	10	n.b.	0	0	355	AGS

Tabelle VII b - Biochemische Parameter bei "vegetativem Urogenitalsyndrom" oder "anogenitalem Symptomenkomplex" (n=36)

Patient	Leuko (1)	pH (1)	C3c (2)	Coer. (2)	G.F. (2)	Diagnose
21 Möl	1 - 3	6,9	0	0	175	VUG
22 Bau	4 - 8	n.b.	1,2	0	675	VUG bei Z.n.Adnexitis
23 Leh	10	7,2	1,3	0	145	VUG bei Z.n.Adnexitis
24 Met	3 - 5	6,6	0	0	100	AGS
25 Schw	10	6,6	0	0	175	VUG
26 Ber	1 - 3	6,5	0	0	100	VUG
27 Bar	8 - 10	6,8	0,95	0	765	VUG
28 Dol	3 - 4	6,3	0	0	20	VUG
29 Schu	1 - 5	6,7	1,0	0	150	AGS
30 Kas	1 - 3	6,9	0	0	100	VUG
31 Mos	0	6,9	0	0	145	VUG
32 Del	4 - 6	8,1	0	0	40	VUG
33 Has	10	6,3	0	0	40	VUG
34 Zeb	2 - 3	6,4	0,55	0,8	750	AGS
35 Jäg	10-15	7,1	0	0	1020	VUG
36 Söh	5 - 8	6,9	0	0	820	AGS
$\bar{x} \pm \text{SEM}$	$5,2 \pm 0,6$	$6,6 \pm 0,05$	$0,2 \pm 0,06$	0	313 ± 49	

C. III.

GRANULOZYTENELASTASE IM SEMINALPLASMA

Im Gegensatz zu den vorausgehend beschriebenen Parametern, die nur ein indirekter Maßstab für eine durch den Entzündungsprozess herabgesetzte Blut-Seminalplasma-Schranke sind, erfolgt durch die Bestimmung der Granulozytenelastase eine direkte Quantifizierung eines Entzündungsmediators in der Adnexe selbst (Abb. 8).

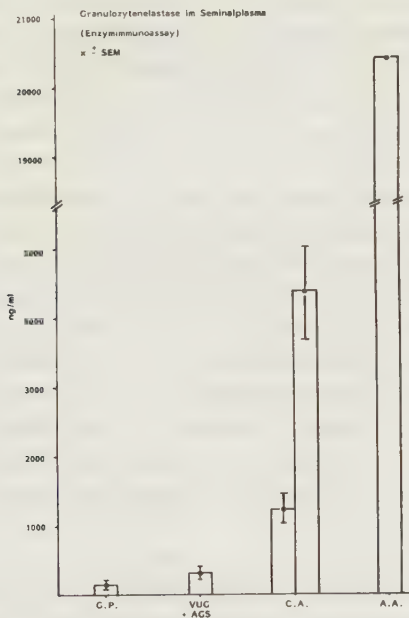


Abb. 8 - Konzentration der Granulozytenelastase im Seminalplasma bei Adnexaffektionen des Mannes.

Die Quantifizierung erfolgte durch Enzymimmunoassay.

Erklärung der Abkürzungen siehe Kapitel E.

Mit Hilfe des hochempfindlichen Enzymimmunoassays haben wir im Ejakulat von gesunden Probanden eine mittlere Elastasekonzentration von 160 ng/ml ermittelt. Bei Patienten mit vegetativem Urogenitalsyndrom (VUG) bzw. anogenitalem Symptomenkomplex (AGS) ergab sich eine unwesentliche Steigerung auf 310 ng/ml. Bei chronischer Adnexitis ergab sich für die Fälle mit einer Komplement-3c-Konzentration im Seminalplasma von weniger als 1,2 mg% eine mittlere Elastasekonzentration von 1210 ng/ml, während die Fälle mit mehr als 1,2 mg% wiederum eine massive signifikante Erhöhung auf 4400 ng/ml Elastase aufwiesen. Bei akuter Adnexitis waren Elastasekonzentrationen von mehr als 20.000 ng/ml nachweisbar.

Unsere Messungen zeigen eindeutig, daß die Quantifizierung der Granulozytenelastase im Ejakulat zur exakten Abgrenzung der chronischen Adnexitis vom vegetativen Urogenitalsyndrom und vom anogenitalen Symptomenkomplex verlässlich einsetzbar ist. Durch den verwendeten Enzymimmunoassay ist der Entzündungsparameter Granulozytenelastase im ng-Bereich quantifizierbar. Eine genaue Aussage zur Aktivität und zum Schweregrad des chronischen Entzündungsprozesses sowie die Objektivierung des Therapieerfolges ist deshalb möglich.

Die uns einzig bekannte Einschränkung zu diesen Aussagen ist die Verwertbarkeit dieses Parameters zur Diagnostik einer Adnexitis bei gleichzeitig bestehender Urethritis anterior.

Tabelle VIII enthält die biochemischen Parameter des Prostatasekretes und des Seminalplasmas von vier Patienten, bei denen durch die urologische Diagnostik nur eine isolierte Urethritis nachgewiesen werden konnte; eine Adnexitis konnte bei allen Patienten mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Die Leukozytenzahl im Prostataexprimat ist durch die urethrogene Kontamination erhöht, im Seminalplasma findet sich deshalb auch Granulozytenelastase in einer Konzentration, die sonst nur bei entzündlichen Adnexaffektionen nachweisbar ist. Der pH-Wert des Prostatasekretes ist im Einzelfall nicht eindeutig verwertbar, Komplementfaktor 3c und Coeruloplasmin sprechen übereinstimmend mit der urologischen Diagnostik gegen das Vorliegen einer Adnexitis.

Urethritis anterior ist eine in der Regel einfach zu stellende Diagnose, die durch die Symptomatik wie Fluor urethralis und Brennen beim Wasserlassen, durch das Ausstrichpräparat und nötigenfalls durch den kulturellen Erregernachweis und durch die 3-Gläser-Probe eindeutig zu stellen ist. Bei einer gleichzeitig zu klärenden Adnexaffektion ist nun unserer Meinung nach die Quantifizierung der Granulozytenelastase im Ejakulat irreführend und muß durch zusätzliche Parameter wie C3c und Coeruloplasmin biochemisch abgesichert werden.

Therapeutisch ergibt sich daraus allerdings keine Konsequenz, da eine Urethritis nach Erregernachweis meist problemlos zu behandeln ist. Nach Ausheilung derselben kann nun die Diagnostik der Adnexitis mit Hilfe der Granulozytenelastasequantifizierung zuverlässig durchgeführt werden.

Tabelle VII c - Biochemische Parameter bei chronischer Adnexitis (n= 48)
Chronische Adnexitis mit C3c < 1,2 mg % (n=22)

Patient	Leuko	pH	C3c	Coer	G.E.
	(1)	(1)	(2)	(2)	(2)
1 Sei	25.30	7,5	0,4	0	1160
2 Dur	1-3	6,7	1.15	0	1275
3 Schü	10	7,8	0,9	0	1180
4 Man	20.25	7,0	0,45	0	300
5 Pau	10	n.b.	1,05	0	700
6 Kre	15	8,1	0	0	925
7 Kre	5-8	8,1	0	0	695
8 Pal	15-20	6,7	0,5	0	2940
9 Sul	massenh.*	7,5	0,54	0	2960
10 Kan	haufew.*	6,9	0,75	0	110
11 Bel	2-8	n.b.	1,1	0	1500
12 Lin	20-25	n.b.	0	0	1000
13 Schi	n.b.	n.b.	0,4	0	190
14 Prez	20.25	6,8	1,0	0	60
15 Cas	3-5	n.b.	1,0	0	1010
16 Kop	n.b.	n.b.	1,0	0	1700
17 Rap	20.25	8,1	0	0	150

Tabelle VII c - Chronische Adnexitis mit Cjc < 1,2 mg % (n=22)

Patient	Leuko	pH	Cjc	Coer.	G.E.
	(1)	(1)	(2)	(2)	(2)
18 Ste	25 - 30	7,8	0,8	0	4080
19 Feh	vieler	7,0	1,0	0,25	480
20 Schö	1 - 2	6,5	0	0	20
21 Ste	massenh.*	6,9	1,1	0	3100
22 K11	2 - 4	7,2	1,05	0,7	1120

$\bar{x} \pm \text{SEM}$ 12,9 $\pm$ 2,8 7,4 $\pm$ 0,23 0,64 $\pm$ 0,09 0,04 $\pm$ 0,03 1211 $\pm$ 238

Tabelle VII c - Chronische Adnexitis mit C3c > 1,2 mg % (n=26)

Patient	Leuko (1)	pH (1)	C3c (2)	Coer. (2)	G.E. (2)	Kommentar
1 Müh	25	7,0	3,5	1,65	4160	akuter Schub
2 Zah	25 - 30	8,2	2,0	0,6	4050	
3 Hal	30 - 35	7,5	3,1	0	3820	
4 May	25	7,5	1,5	0	2820	
5 Ber	20	n.b.	1,7	0	1475	
6 Lie	20	6,9	2,8	0	3810	akuter Schub
7 Jov	18	7,4	1,6	0,8	1150	Mykoplasmenprostatitis
8 Hil	10 - 12	6,4	1,6	0	1070	
9 Don	20 - 25	8,3	1,25	0	9520	
10 Bod	40 - 50	6,9	4,4	2,1	5600	akuter Schub
11 Bau	25 - 30	7,5	1,8	0	3110	Anaerobieradnexitis
12 Leu	25	6,9	2,85	0	1725	
13 Dur	30	8,3	2,5	0	4745	
14 Zim	30 - 35	8,2	1,95	0	6480	
15 Her	20	7,8	3,0	1,9	4040	
16 Las	12	n.b.	1,35	0	2060	chron. Adnexitis b. Prostataadenom akuter Schub
17 Jei	25	7,5	2,3	1,0	7120	
18 Gay	15 - 20	n.b.	1,2	0,45	2700	
19 Hel	n.b.	6,5	1,7	0	1140	
20 May	10 - 15	n.b.	2,7	1,4	1350	

Tabelle VII c - Chronische Adnexitis mit C3c > 1,2 mg % (n=26)

Patient	Leuko (1)	pH (1)	C3c (2)	Coer. (2)	G.G. (2)	Kommentar
21 Kro	n.b.	n.b.	1,2	0,3	1170	
22 Lay	n.b.	n.b.	2,2	0	350	
23 Sit	20 - 30	7,5	1,3	0	5800	
24 Schw	massenh.	7,8	2,25	1,45	10200	akuter Schub
25 Jar	massenh.	7,5	6,2	1,65	12800	akuter Schub
26 Gie	14 - 18	6,6	4,5	1,55	11800	
$\bar{x} \pm \text{SEM}$	24,3 $\pm$ 1,9	7,48 $\pm$ 0,15	2,39 $\pm$ 0,22	0,59 $\pm$ 0,15	4,387 $\pm$ 677	

Tabelle VII d - Biochemische Parameter bei "akuter Adnexitis" (n= 4)

Patient	Leuko (1)	pH (1)	C3c (2)	Coer. (2)	G.E. (2)	weitere Befunde
1 Cie	60 - 70	7,4	9,0	4,0	20400	Bakt.: E.coli
2 Lem	60	8,2	9,0	4,0	20400	Bakt.: E.coli
3 Cel	50	8,1	2,25	4,15	>12800*	
4 Hun	50	8,2		6,4	>12800*	

* weitere Verdünnungsreihen zur exakten Quantifizierung wurden nicht erstellt.

Tabelle VIII - Biochemische Parameter bei Urethritis anterior (n = 4)

Patient	Leuko (1)	pH (1)	C3c (2)	Coer (2)	G.E. (2)	Kommentar
1 Spi	25	7,8	Ø	Ø	4890	Z.n.Go-Behandlung
2 Qua	20 - 25	7,5	0,9	1,1	10800	Z.n.Go-Behandlung
3 Kri	30 - 50	6,9	Ø	Ø	2560	Urethr.ant., Ø Prostatitis
4 Sül	20 - 25	7,2	0,54	Ø	2960	Urethritis ant.

C. IV. GRANULOZYTENELASTASE BEI HÄOSPERMIE

Bei den sieben von uns untersuchten Patienten mit Häospermie wurden als mögliche Ursachen dieses Symptoms, bzw. als urologische Nebentunde Varikozele, Prostataadenom, Meatusstenose, bulböse Harnröhrenenge und Urethraldivertikel festgestellt, eine chronische Adnexitis konnte bei keinem der Patienten diagnostiziert werden. (Siehe Tabelle IX).

pH-Wert und Leukozyten im Prostataexprimat sind zur Entzündungsdiagnostik nicht eindeutig verwertbar, Komplementfaktor 3c und Coeruloplasmin täuschen eine massive Entzündung vor. Granulozytenelastase ist mit Werten von 50 bis 490 ng/ml in Einzelfällen im oberen Normbereich, eine Entzündung als Ursache der Häospermie kann somit sicher ausgeschlossen werden. Bei der ursächlichen Zuordnung einer Häospermie ist die Quantifizierung der Granulozytenelastase im Ejakulat die zur Zeit einzige brauchbare Methode, mit der eine Adnexitis verlässlich ausgeschlossen werden kann.

Tabelle IX - Biochemische Parameter bei "Häospermie" (n=7)

Patient	Leuko (1)	pH (1)	C3c (2)	Coer (2)	G.E. (2)	Klinische Befunde
1 Dic	1 - 3	6,5	2,3	0,8	490	Varikocoele
2 Rei	6 - 10	6,4	3,1	1,1	350	Prostataadenom Z.n.Epididymitis
3 Bor	1 - 2	6,7	1,5	Ø	115	Z.n. Urethritis ant.
4 Nec	10 - 15	6,9	1,0	Ø	425	Meatusstenose
5 Ste	15..	6,4	2,0	1,45	295	bulböse Harnröhrenenge
6 Lai	25 - 30	7,1	2,2	Ø	350	Harnröhrendivertikel
7 Schn	1 - 2	6,4	1,5	0,6	50	o.B.
$\bar{X} \pm$ SEM	9,5 $\pm$ 3,7	6,63 $\pm$ 0,1	1,94 $\pm$ 0,26	0,56 $\pm$ 0,22	296 $\pm$ 60	

(1) Im Prostatasekret

(2) Im Seminalplasma

D. ZUSAMMENFASSUNG

Im Ejakulat von 88 Patienten mit verschiedenen Adnexaffektionen wie vegetativem Urogenitalsyndrom, anogenitalem Symptomenkomplex, chronischer und akuter Adnexitis sowie bei 7 Patienten mit Hämospermie und bei 4 Patienten mit isolierter Urethritis anterior haben wir im Vergleich zu 13 gesunden Probanden die Konzentration der Granulozytenelastase bestimmt. Diese wird mit gebräuchlichen Entzündungsparametern wie pH-Wert und Leukozytenzahl im Prostatasekret sowie Komplementfaktor 3c und Coeruloplasmin im Seminalplasma verglichen. Die Resultate erlauben folgende Schlußfolgerungen:

1. Die Konzentration der Granulozytenelastase im Ejakulat ist ein aussagekräftiger Entzündungsparameter, der eine verlässliche Zuordnung zu entzündlichem bzw. nichtentzündlichem Geschehen bei chronischer Adnexaffektion ermöglicht.
2. Durch den von uns verwendeten Enzymimmunoassay ist die Granulozytenelastase im ng-Bereich exakt quantifizierbar. Somit ist eine genaue Aussage zur Aktivität und dem Schweregrad des chronischen Entzündungsprozesses und eine Objektivierung des Therapieerfolges möglich.
3. Im Gegensatz zu den bisher bestimmten biochemischen Parametern im Ejakulat bei Adnexaffektionen, die ein indirekter Maßstab für eine durch den Entzündungsprozeß herabgesetzte Blut-Seminalplasma-Schranke bzw. eingeschränkte

Organfunktion sind, erfolgt durch die Elastasebestimmung eine direkte Quantifizierung eines Entzündungsmediators in der Adnexe selbst.

4. Bei der ursächlichen Zuordnung einer Hämospemie ist die Quantifizierung der Granulozytenelastase im Ejakulat die zur Zeit einzig brauchbare Methode, mit der eine Adnexitis verlässlich ausgeschlossen werden kann.
5. Die Quantifizierung der Granulozytenelastase im Seminalplasma ist als Entzündungsparameter bei Adnexitis und gleichzeitig bestehender Urethritis anterior durch die urethrogene Kontamination des Ejakulates mit Granulozyten nicht verwertbar. In der Praxis ist allerdings diese Befundkonstellation ohne Bedeutung, da eine Urethritis anterior leicht zu diagnostizieren und in der Regel problemlos zu behandeln ist. Nach Abheilung der Urethritis kann dann eine eventuelle Adnexitis mit Hilfe der Granulozytenelastase-Bestimmung im Ejakulat verlässlich abgeklärt werden.
6. Die Prostataenzyme BAEE-spaltendes Enzym, Seminin, Urokinase und Gewebeskallikrein sind zur Diagnostik von Adnexaffektionen nicht verlässlich verwertbar. Obwohl Ejakulate mit Viskosipathien eine signifikante Verminderung an Seminin und an BAEE-spaltendem Enzym aufweisen und Viskosipathien mit entzündlichen Adnexaffektionen assoziiert sind, ist das zur Verfügung stehende, aufwendige Testsystem wegen der im Einzelfall geringen Zuverlässigkeit dieser Parameter unserer Meinung nach für den Routineeinsatz unbrauchbar.

7. Die Quantifizierung der im Seminalplasma vorhandenen Proteinaseinhibitoren wie α_1 -Antitrypsin, α_1 -Antichymotrypsin, Leukostatin und Akrostatin ist zur Diagnostik bei Adnexaffektionen unbrauchbar. Lediglich Akrostatin könnte als zusätzlicher biochemischer Parameter bei der Diagnostik einer Verschußazoospermie oder bei schweren Funktionsstörungen im Nebenhodenbereich Verwendung finden.

E. ERKLÄRUNGEN ZU DEN TABELLEN UND ABBILDUNGEN

- (1) Leukozyten/Gesichtsfeld und pH-Wert
im Prostatasekret
- (2) Komplementfaktor 3c (C3c; mg %), Coerulo-
plasmin (Coer; mg %) und Granulozyten-
elastase (G.E.; ng / ml) im Seminalplasma

n.b. nicht bestimmt

* die urologischen Untersuchungen wurden nicht
immer vom selben Arzt durchgeführt, sodaß die
Quantitätsangabe bei den Leukozyten nicht immer
verwertbar war. Aus dem selben Grund sind auch
einige Parameter bei wenigen Patienten nicht
bestimmt worden.
Bei nicht exakt ausgezählten Leukozytenzahlen
pro Gesichtsfeld (z.B. 20 - 25) wurde der ent-
sprechende Mittelwert zur statistischen Berechnung
herangezogen.

VUG Vegetatives Urogenitalsyndrom

AGS Anogenitaler Symptomenkomplex

G.P. Gesunde Probanden

C.A. Chronische Adnexitis

A.A. Akute Adnexitis

F. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Bandhauer, K. und H. Toggenburg, 1983
Die Hämospermie und chronische Prostatitis
In: (10), 199 - 203
- (2) Bauer, H.W., W. Sturm und J. Schüller, 1983.
pH-Wert, Immunglobuline und "Akute Phase"-
Proteine im Exprimat bei chronischer
Prostatitis
In: (10), 219 - 225
- (3) Beer, R.; Weisselberg, M.; Soffer, Y. and
Lewin, L.M., 1978.
Human Seminal Fluid Gam a-Glutamyl Transferase:
(y-GT)
A Prostatic Marker Enzyme
J.J. of Andrology: 1, 405 - 410
- (4) Blenk, H.; Hofstetter, A.; Böwering, R.;
Buttler, R.; Hartmann, M.; Marx, F.J. 1974
Immunelektrophorese des Ejakulates
Münch. med. Wschr. 116, 35 - 38
- (5) Blenk, H. und Hofstetter, A.; 1975
Quantitative Eiweißanalyse des Ejakulates.
Lab. Blätter 25, 166 - 173
- (6) Blenk, H.; Hofstetter, A.; Maas, R.; 1978
Unspezifische Prostato-Urethritis. Grundlagen
der Mikrobiologischen Diagnostik
Münch. med. Wschr.: 120; 1595-1596
- (7) Blenk, H.; 1983
Das Verhalten von Komplement 3c und anderen
Serumproteinen im Ejakulat bei chronischer
Prostatitis und ihre diagnostische Bedeutung
In: (10), 227 - 233

- (8) Bourne, L.W.; Frishette, W.A.; 1967
Prostatic fluid analysis and prostatitis
J. urol. 97, 140 - 143
- (9) Bruce, A.W.; Chadwick, P.; Willet, W.S. and
O'Shanghnessy, M.; 1981
The Role of Chlamydiae in Genito-Urinary Disease
J. of Urology: 126, 627 - 630
- (10) Brunner, H., Krause, W.; Rothauge, C.F.; Weidner,
W.; 1980.
Chronische Prostatitis.
Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York.
- (11) Eliasson, R. and Johannisson, E.; 1978.
Cytological Studies of Prostatic Fluids
from Man with and without Abnormal Palpatory
Findings of the Prostate.
II. Clinical Application J.of Andrology 1,582-588
- (12) Fink, E. und Güttel, Ch.; 1978.
Development of a radioimmunoassay for pig pan-
creatic kallikrein.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem.: 16, 381 - 385
- (13) Friesen, A.; Frank, W.; Streifinger, W.;
Hofstetter, A.; Reichelt, A.; 1983.
Adnexitis und Anogenitalsyndrom
In: (10), 311 - 318
- (14) Fritz, H.; Arnhold, M.; Förg-Brey, B.;
Zaneveld, L.J.D.; Schumacher, G.F.B.; 1972.
Verhalten der "Chymotrypsinähnlichen" Proteinase
aus Humansperma gegenüber Protein-Proteinase-
Inhibitoren,
Hoppe-Seyler's Z. Physiol.Chem. 353, 1651-1653

- (15) Girgis, S.M.; Ekladios, .; Ishamdar, R.M.; El-Haggar, S.; Moemen, N. and Abbu El-Kassem, S.M.; 1983.
C-Reactive Protein in Semen and Serum of Men with Chronic Prostatitis
Andrologia 15, 151 - 154
- (16) Hafez, E.S.E. (ed.) 1976:
Human Semen Fertility Regulation in Men.
Mosby Co., St. Louis
- (17) Havemann, K.; Janoff, A; (eds.) 1978.
Neutral Proteases of Human Polymorphnuclear Leukocytes.
Urban & Schwarzenberg, Baltimore - Munich.
- (18) Hofstetter, A. und Stähler, G.; 1976.
Die Häospermie, ein Symptom der chronischen Urethro-Adnexitis.
Therapiewoche 26, 4266 - 4268.
- (19) Hofstetter, A. 1977.
Mykoplasmeninfektionen des Urogenitaltraktes.
Hautarzt 28, 295 - 298
- (20) Jameson, R.M., 1967.
Sexualactivity and the variations of the white cell content of the prostatic secretion.
Invest. Urol. 5, 297 - 304
- (21) Jochum, M.; Witte, J.; Schiessler, H.; Selbmann, H.K.; Ruckdeschl, G.; Fritz, H.; 1981.
Clotting and Other Plasma Factors in Experimental Endotoxemia:
Inhibition of Degradation by Exogenous Proteinase Inhibitors.
Eur. surg. Res. 13: 152 - 168.

- (22) Johannisson, E. and Eliasson, R.; 1978.
Cytological Studies of Prostatic Fluids from
Men without Abnormal Palpatory Findings of the
Prostate.
J.J. of Andrology: 1; 201 - 212.
- (23) Kavanagh, J.R. and Darby, C.; 1982
The interrelationship between acid phosphatase,
aminopeptidase, diaminooxidase, citric acid,
 β -glucuronidase, pH and zinc in human
prostatic fluid.
I.J. of Andrology 5, 503 - 512
- (24) Kavanagh, J.P.; Darby, C. and Costello, C.B.;
1982.
The response of seven prostatic fluid components
to prostatic disease.
I.J. of Andrology 5, 487 - 496
- (25) Krumm, D. 1978.
Leitsymptom Pyospermie und Hämospermie
Dt. Derm. 26, 379 - 380
- (26) Ludvik, W. 1976.
Andrologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- (27) Ludvik, W. 1983.
Der diagnostische Wert der quantitativen
Leukozytenbestimmung im Prostatasekret
In (10): 165 - 171
- (28) Lundquist, F.; Thorsteinsson, T. and Buns, O.;
1955.
Purification and Properties of some enzymes in
human seminal plasma.
Biochem. J. 59, 69 - 79

- (29) Mainardi, C.; Hasty, D.; Seyer, J. and Kang, A.; 1980
Specific cleavage of Human Type III Collagen by Human Polymorphonuclear Leukocyte Elastase
J. Biol. Chem. 255, 12006 - 12010.
- (30) Neumann, R.; Mauss, J.; 1978.
Die Bedeutung der Bestimmung von C3c Komplement und Coeruloplasmin für den Nachweis einer Infektion im Bereich der samenableitenden Wege.
Hautarzt 29, 383 - 385
- (31) Neumann, S.; Hennrich, G.; Gunzer, G. and Lang, H.:1984
Enzyme-linked Immunoassay for Complexes of Human Elastase with α_1 -Proteinase Inhibitor in Plasma.
In: D.M. Goldberg, M.Werner (ed.)
Progress in Clinical Enzymology II
Masson Publishers, New York, in press
- (32) Ohlsson, K.; Tegner, H.; Fritz, H. and Schiessler, H.; 1976.
Immunological similarity between low-molecular Weight Trypsin-Chymotrypsin Inhibitors from Human Bronchial Secretion and Seminal Plasma.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 357, 1241-1244.
- (33) Propping, D.; Tauber, P.F.; Zaneveld, L.J.D.; Schumacher, G.F.B.; 1974.
Purification and characterization of the plasminogen activator from human seminal plasma.
Fed. Proc. 33, 289
- (34) Rasmussen, J.; Albrechtsen, O.K.; 1960.
Fibrinolytic activity in human seminal plasma.
Fertil and Steril. 11, 264 - 277.

- (35) Schiessler, H.; Arnhold, M.; Ohlsson, K.;
Fritz, H.; 1976.
Inhibitors of Acrosin and Granulocytes
Proteinases from Human Genital Tract Secretions.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 357, 1251 - 1260.
- (36) Schiessler, H.; 1976.
Säurestabile Proteinaseinhibitoren aus
menschlichem Sperma und ihre Zielenzyme.
Isolierung, Eigenschaften und biologische Funktion.
Adv. Andrology 5, 45 - 102.
- (37) Schiessler, H.; Schill, W.B.; 1977
Proteinaseinhibitoren in menschlichem Sperma:
Biochemie und Biologische Funktion
Fortschr. d. Fertilitätsforschung: 5, 189-191.
- (38) Schiessler, H.; Ohlsson, K.; Olsson, I.; Arnhold,
M.; Birk, Y. and Fritz, H.; 1977
Elastases from human and canine granulocytes.
II. Interaction with protease inhibitors of
animal, plant and micobial origin.
Z. Physiol. Chem. 358, 53 -58
- (39) Schiessler, H.; Wallner, O. and Ohlsson, K.; 1978
Inhibitors of Granulocyte Proteases (Anti-
leukoprotease) in Human Genital Tract Secretions.
Human Fertilization (K. Ludwig and P.F. Tauber,
eds.) pp. 101 - 106.
G. Thieme Verlag, Stuttgart.
- (40) Schiessler, H.; Kaplan, O.; Wartenberg, S.;
Witte, J.; 1978.
Effect of a protease-inhibitor on the concentra-
tion of the fibrin-stabilizing factor XIII in
the course of acute gram-negative sepsis.
Int. Cong. Inflammation, Bologna.

- (41) Schiessler, H.; Hochstrasser, K. and Ohlsson, K.; 1978.
Acid-stable Inhibitors of Granulocyte Neutral
Proteases in Human Mucous Secretions:
Biochemistry and Possible Biological
Function.
In (17), 195 - 207
- (42) Schiessler, H.; Schill, W.B.; Jochum, M.;
Fink, E.; Friesen, A. und Hofstetter, A.; 1983.
Proteinasen und Proteinaseinhibitoren im
Ejakulat bei Adnexaffektionen des Mannes.
In: (10), 239 - 245.
- (43) Schill, W.-B.; 1973.
Akrosin Activity in Human Spermatozoa:
Methodological Investigations.
Arch. Derm. Forsch. 248, 257 - 273.
- (44) Schill, W.-B.; 1975
Die Bedeutung proteolytischer Spermaenzyme
für die Fertilität.
Hautarzt 26, 514 - 523
- (45) Schill, W.-B.; 1976
Quantitative Determination of High Molekular
Weight Serum Proteinase Inhibitors in Human
Semen.
Andrologia 8, 359 - 364.
- (46) Schill, W.-B.; Schiessler, H.; 1977.
Proteinaseinhibitoren in menschlichem Sperma:
Quantitative Bestimmung und klinische Aspekte.
Fortsch. d. Fertilitätsforschung 5, 192 - 194

- (47) Schill, W.-B.; Wallner, O.; Schiessler, H.
and Fritz, H.; 1978
Immunfluorescent localisation of the acid-
stable proteinase inhibitor (antileukoprotease)
of human cervical mucus.
Experientia 34, 509 - 510.
- (48) Schill, W.-B.; Preissler, E.; Dittmann, B.;
Müller, W.P.; 1979.
Effect of pancreatic kallikrein, sperm acrosin
and high molecular weight (HMW) kininogen
on cervical mucus penetration ability of seminal
plasma-free human spermatozoa.
In 'Kinins-II. Systemic proteases and cellular
function (Fujii, S.; Moriya, H.; Szuki, T.; eds)
Plenum Press, New York and London, 305 - 310.
- (49) Schill, W.-B.; Strasser, R.; Krassnig, F.;
Müller-Esterl, W. and Fink, E.; 1984.
Spermatological Investigations In Men With
Klinefelter's Syndrome.
In: Klinefelter's Syndrome. Bandmann,
Breit (eds).
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.
- (50) Schnierstein, J.; 1965
Fehler und Grenzen der Prostatitis-Diagnostik.
Urologe 4, 170 - 174
- (51) Schnierstein, J. 1981.
Das Prostatitis-Problem.
Folia Ichthyolica, Heft 14
- (52) Solomon, A.; 1978
Possible Role of PMN-Proteases in
Immunoglobulin Degradation and Amyloid
Formation
In (17), 423 - 436.

- (53) Starkey, P.; 1977
The effect of human neutrophil elastase and cathepsin G on the collagen of cartilage, tendon and cornea.
Acta biol. med. Germ. 36, 1549 - 1554.
- (54) Suominen, J.; Eliasson, R.; Niemi, M.; 1971.
The relation of the proteolytic activity of human seminal plasma to various semen characteristics.
J. Reprod. Fertil. 27, 153 - 156.
- (55) Suominen, J.; 1974.
The purification and new properties of the neutral proteinase in human semen.
Int. J. Fertil. 19, 121 - 128.
- (56) Syner, F.N.; Moghissi, K.S.; 1972.
Purification and properties of a human seminal proteinase.
Biochem. J. 126, 1135 - 1140.
- (57) Venge, P.; 1978.
Polymorphonuclear Proteases and Their Effect on Complement components and Neutrophil Function.
In: (17), 264 - 275
- (58) Weidner, W.; 1983.
Leukozytenachweis im Prostataexplantat.
Gibt es eindeutige Kriterien zur Prostatitis-klassifikation?
In: (10), 149 - 150
- (59) Wenning, J.; Jungkind, K. und Heite, H.J.; 1978.
Die quantitative Proteinanalyse im Seminalplasma als diagnostischer Parameter bei Entzündung des inneren männlichen Genitale.
Akt. dermatol. 4, 57 - 66

G. LEBENS LAUF

geboren: 25. Dezember 1944 in Weilheim i.OB

Vater: Martin Schiessler, Krankenpfleger

Mutter: Therese Schiessler, geb. Abenthum

1950 - 1955: Besuch der Volksschule in Weilheim

1955 - 1964: Besuch des Gymnasiums in Weilheim
Abitur im Juni 1964

WS 64/65: Beginn des Studiums der Chemie an der
Technischen Universität München

SS 71: Diplomprüfung
Thema der Diplomarbeit:
Isolierung und Charakterisierung
einer trypsinähnlichen Proteinase
(Akrosin) aus Ebersperma und zweier
Akrosininhibitoren aus Humansperma-
plasma.
Anerkennung zum Diplom-Chemiker

SS 73: Beginn des Medizinstudiums an der
Universität München

Oktober 1976: Promotion zum Doktor der Naturwissen-
schaften (Dr. rer. nat.) am Institut
für Klinische Chemie und Klinische
Biochemie der Universität München
(Leiter: Prof. Dr. H. Fritz)
Dissertationsthema:
Säurestabile Proteinase-Inhibitoren
aus menschlichem Sperma und ihre Ziel-
enzyme. Isolierung, Eigenschaften und
biologische Funktion.

1978 - 1980: Mitglied des Sonderforschungsbereichs 51 -
Medizinische Molekularbiologie.
Leiter des Teilprojekts:
Pathobiochemie leukozytärer Proteasen
unter Berücksichtigung des Gerinnungs-
Fibrinolyse- und Komplementsystems.

April/Mai 1980: Abschluß des Medizinischen Staatsexamens
und Approbation als Arzt

Seit Juni 1980: Ausbildung zum Dermatologen an der
Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der LMU München
(Direktor: Prof. Dr. Dr.h.c.O.Braun-Falco)

1971	heiratete ich Brigitte Ostermeier
1972	wurde unsere Tochter Andrea Christina
1975	wurde unser Sohn Hans Michael
1982	wurde unser Sohn Maximilian Joseph geboren

